

УДК 616.37-002-008.9-092

© С. М. ЧУКЛІН, І. Ю. БІГАЛЬСЬКИЙ, О. Б. ГРАНАТ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## Комплексна антиоксидантна терапія у лікуванні хворих на гострий панкреатит

S. M. CHUKLIN, I. YU. BİHALSKYI, O. B. HRANAT

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

### COMPLEX ANTIOXIDANT THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

На підставі комплексного дослідження доведена доцільність застосування у лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит великих доз аскорбінової кислоти і N-ацетилцистеїну.

Based on a comprehensive study it was demonstrated the feasibility of use in treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis the high doses of ascorbic acid and N-acetylcysteine.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Окиснювальний стрес відіграє важливу роль у патогенезі гострого панкреатиту (ГП) [18, 20, 28, 31]. Активні форми кисню (АФК) беруть участь у механізмах запалення при ГП і опосередковують адгезію прозапальних клітин з наступним пошкодженням тканин. Крім того, АФК беруть участь у генеруванні болю й інших важливих клінічних проявах у пацієнтів із ГП. Хоча експериментальні дослідження довели ефективність застосування різноманітних антиоксидантів при ГП [8, 22], клінічні дослідження є недостатніми, оскільки вони фрагментарні [26, 32].

В зв'язку з тим, що патофізіологічні механізми розвитку ГП остаточно не вивчені, лікування хворих на ГП часто має симптоматичний характер. Відповідно до міжнародних рекомендацій, симптоматична терапія складається з інфузійної терапії, знеболюючих, антибіотиків за показаннями і лікування органної дисфункції (штучна вентиляція легень, гемофільтрація, кардіоциркуляційна підтримка та ін.). Проте у різних країнах існують свої підходи, часто протилежні, до лікування хворих на ГП [16].

Водночас, застосування антиоксидантів в експериментальних моделях часто є профілактичним, застосовується лише один лікарський препарат. Це також утруднює використання експериментальних даних у клінічній практиці, оскільки пацієнтів частіше госпіталізують в лікарню пізніше 24–48 год від початку симптомів, коли початкові події запальних

реакцій вже мали місце і деякі з них вже викликали певні необоротні реакції. З цієї причини терапія при ГП частіше залишається лише симптоматичною.

Проте в сучасному лікуванні хворих на ГП доцільним є мультипрагматичний підхід, в якому антиоксидантна терапія повинна займати певне місце.

**Мета роботи:** визначити ефективність антиоксидантної терапії у комплексному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит.

**Матеріали і методи.** Проведено проспективний аналіз лікування 181 хворого на гострий некротичний панкреатит. Чоловіків було 137, жінок – 44. Середній вік госпіталізованих хворих склав  $(41,46 \pm 15,34)$  року. Діагноз гострого панкреатиту встановлювали на підставі анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Основний критерій у встановленні діагнозу – дві позитивні ознаки з трьох: 1) сильний біль у животі; 2) активність сироваткової амілази і/або ліпази принаймні у три рази вища за верхню межу норми; 3) характерні ознаки гострого панкреатиту при трансабдомінальній УСГ, КТ або МРТ.

У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію гострого панкреатиту, яку прийнято в Атланті (США) у 1992 році [10], із запропонованими змінами робочої групи з перегля-

ду класифікації гострого панкреатиту, які прийняті у 2007 і опубліковані у 2008 році [27].

При комплексному обстеженні хворих на аналізаторах Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія), HumaLyzer 3000 (Human GmbH, ФРН), COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія) визначали активність у сироватці крові лактатдегідрогенази, АсАТ, АлАТ,  $\gamma$ -глутамілтрансферази, панкреатичної амілази, ліпази, концентрацію С-реактивного білка, сечової кислоти. Іонізований кальцій вимірювали методом прямої іоноселективної потенціометрії на аналізаторі електролітів АЕК-01 (Квертемед, Російська Федерація).

Показники кислотно-основного балансу визначали аналізатором ACID-BASE CART ABCI (Radiometer, Данія).

При обстеженні частини хворих на ГП також визначали активність міслопероксидази, концентрацію малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові і відновленого глутатіону (GSH) в еритроцитах, активність глутатіонпероксидази (ГПО) в еритроцитах, концентрацію пероксидів в еквівалентах  $H_2O_2$ , кінцевих продуктів окиснення білків (АОРР – advanced oxidation protein products), аскорбінової кислоти, загальну антиоксидативну потужність (ЗАОП) у плазмі крові.

Концентрацію GSH визначали за методом Beutler E. зі співавт. (1963) [9] з реактивом Ellman [14], активність ГПО за методом Моин В. М. (1996) [4].

Концентрацію МДА у плазмі крові визначали за допомогою кольорової реакції з тіобарбітуровою кислотою за методом Коробейниковой Е. Н. (1989) [3].

Для визначення загальної антиоксидативної потужності використані комерційні набори “Antioxidant Assay Kit” (Cayman Chemical, США), пероксидів – “OXYSTAT” (Biomedica, Австрія), кінцевих продуктів окиснення білків – “АОРР Kit” (Immunodiagnostik AG, ФРН), МПО – “Human MPO Quantikine ELISA” (R&D System GmbH, ФРН). Методики проводили згідно з інструкціями. Оптичну щільність вимірювали на стриповому імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303+ (Awareness Technology, США). Калібрувальні графіки будували за допомогою комп’ютерної програми “Origin 8” (OriginLab Corporation, США). Коефіцієнт антиоксидативного захисту (КАОЗ) обчислювали, як ЗАОП/пероксида.

Визначення вітаміну С проводили з використанням високоефективної рідинної хроматографії [2].

Протокол дослідження був схвалений університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінської декларації; дослідження виконані неінвазивними методами з інформованої згоди пацієнтів.

Лабораторні дослідження проводили у динаміці – на першу і сьому доби консервативного лікування.

Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA [30].

Метаболічна дисфункція проявлялася, як правило, гіперглікемією, яку вважали істотною при концентрації глюкози в крові  $>10$  ммоль/л. Ці розлади спостерігалися у 36 госпіталізованих.

Легенева дисфункція верифікована у 55 хворих: в 1 пункт – у 29, у 2 пункти – у 19, у 3 пункти – у 7. Порушення діяльності центральної нервової системи виявлені у 12 пацієнтів. Розлади функції нирок були у 54 хворих, зокрема в 1 пункт – у 27, у 2 пункти – у 17, у 3 пункти – у 9, у 4 пункти – в 1. Гострий панкреатит, ускладнений печінковою дисфункцією, діагностований у 36 пацієнтів: в 1 пункт – у 13, у 2 пункти – у 22, у 3 пункти – в 1.

Синдром поліорганної дисфункції визначався при дисфункції двох або більше органів чи систем і був верифікований у 57 хворих.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп’ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD). Різницю між незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney, залежними – за Wilcoxon. Використовували також критерій  $\chi^2$  Pearson. Різницю вважали істотною при  $p < 0,05$ . При малих частотах для поліпшення точності  $\chi^2$ -квдрат використовували поправку Yates. Проводили також кореляційний аналіз Spearman з обчисленням R, дисперсійний аналіз (ANOVA).

### Результати досліджень та їх обговорення.

Зважаючи на результати досліджень особливостей оксидативного стресу у хворих на ГП, ми вважали за доцільне включати у комплексне лікування при некротичному панкреатиті антиоксиданти. При цьому використовували відносно великі дози препаратів, зважаючи на виражений дефіцит їх в організмі.

Хворим із тяжким гострим панкреатитом призначали аскорбінову кислоту і N-ацетилцистеїн (N-АЦ). Препарати вводили внутрішньовенно болюсно з розрахунку добової дози аскорбінової кислоти 3–4 г (3–4-кратно) і 1200 мг N-ацетилцистеїну (у два прийоми). Побічної дії призначених препаратів не спостерігали.

Антиоксидативна терапія призначалась 47 хворим на гострий некротичний панкреатит (основна група – 1-ша). Середня тривалість введення антиоксидантів – 7–10 діб. Порівняння проводили зі 134 хворими (контрольна група – 2-га), в яких запропонований метод терапевтичного впливу не застосо-

вувався або аскорбінова кислота вводилась у незначних добових дозах, зазвичай в межах 250–500 мг.

Непараметричний статистичний аналіз показав, що не було різниці у хворих за віком, статтю, етіологією захворювання, показниками лабораторних обстежень, наявністю або відсутністю проявів органної і поліорганної дисфункції.

Призначення антиоксидативної терапії приводило до поліпшення лабораторних показників, які простежено в динаміці у двадцяти хворих: знижувалися маркери прооксидативної активності і покращувалася антиоксидативний захист.

У хворих із тяжким перебігом гострого панкреатиту при лікуванні в основній і контрольній групі відбувалися односпрямовані зміни у показниках оксидативного стресу (прооксидативні маркери). Проте прооксиданти в основній групі знижувалися значно швидше, а малоновий діальдегід і АОРР досягали нормальних величин (табл. 1). Якщо вихідні показники не відрізнялися один від одного в обох групах, то після семи діб лікування в основній групі вони були істотно нижчими від значень контрольної групи. Так, МДА знизився в основній групі в середньому у 2,09 раза, в контрольній – у 1,33 раза, пероксид водню – у 2,42 і 1,36 раза, мієлопероксидаза – у 2,36 і 1,20 раза, АОРР – у 3,01 і 1,93 раза відповідно. Причому рівень  $H_2O_2$  досягнув референтних значень норми у 60 % хворих основної групи і у 10,71 % пацієнтів контрольної ( $\chi^2=13,19$ ,  $p=0,0003$ ), концент-

рація малонового діальдегіду – у 25 і 0 % ( $\chi^2=7,81$ ,  $p=0,0052$ ), рівень мієлопероксидази – у 25 і 3,57 % ( $\chi^2=4,90$ ,  $p=0,0269$ ), концентрація АОРР – у 70 і 17,86 % ( $\chi^2=15,45$ ,  $p=0,0001$ ) відповідно.

Паралельний підрахунок показників антиоксидативного захисту у хворих на гострий некротичний панкреатит показав, що після застосування антиоксидантів у пацієнтів істотно нормалізувалися усі досліджувані параметри (табл. 2). І хоча загальна потужність антиоксидативних систем досягала значень здорових донорів, усе ж таки рівень відновленого глутатіону і активність глутатіонпероксидази в еритроцитах ще були вірогідно змінені, а концентрація аскорбінової кислоти в крові не досягала середнього нормального рівня на 42,54 %. Значно зростає коефіцієнт антиоксидативного захисту – у середньому в 6,21 раза. Усі параметри антиоксидативної активності в 1-й групі також вірогідно відрізнялися після проведеної терапії від показників другої групи.

Треба зазначити, що поліпшення показників антиоксидативного захисту до референтних значень здорових донорів після проведеного лікування було відзначено за рівнем ЗПАС у 70 % хворих основної групи, за КАОЗ – у 65 %, GSH – у 35 %, ГПО – у 85 %, АК – у 10 %, тоді як в контрольній групі тільки у трьох (10,71 %) хворих за активністю ГПО.

Звертає на себе увагу те, що у другій групі базисна терапія залишала на сталих параметрах су-

**Таблиця 1. Рівень прооксидантів (M±SD) у плазмі крові хворих на гострий некротичний панкреатит**

Показник	Групи обстежених				
	донори	хворі на гострий деструктивний панкреатит			
		основна група (n=20)		контрольна група (n=28)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МДА (мкмоль/л)	1,43±0,18 (n=21)	3,53±0,60*	1,69±0,66*#	3,91±0,75*	2,95±0,57*#
$H_2O_2$ (мкмоль/л)	80,36±26,46 (n=14)	273,98±84,62*	113,06±30,86*#	201,13±123,04*	147,73±73,06*#
МПО (нг/мл)	3,27±0,66 (n=17)	15,48±3,25*	6,56±2,57*#	16,32±5,77*	13,56±6,21*#
АОРР (мкмоль/л)	84,76±21,14 (n=14)	306,32±70,93*	101,84±36,68*#	331,27±181,77*	171,84±44,49*#

**Таблиця 2. Показники антиоксидативного захисту (M±SD) у хворих на гострий некротичний панкреатит**

Показник	Групи обстежених				
	донори	хворі на гострий деструктивний панкреатит			
		основна група (n=20)		контрольна група (n=28)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗПАС (ммоль/л)	1,292±0,252 (n=19)	0,542±0,247*	1,416±0,479*	0,448±0,274*	0,593±0,217*
КАОЗ	18,50±6,13 (n=14)	2,18±1,28*	13,54±6,53*#	2,05±1,92* (n=27)	3,14±1,53*#
GSH (ммоль/л)	1,83±0,08 (n=11)	1,10±0,17*	1,62±0,21*#	1,11±0,18*	1,25±0,23*#
ГПО (нмоль GSH/хв на 1 мг білка)	26,57±1,61 (n=11)	35,50±2,28*	28,45±1,87*#	33,91±3,58*	34,85±3,82*
АК (мкмоль/л)	59,78±12,94 (n=18)	17,50±2,96*	34,35±8,99*#	17,00±8,50*	4,89±2,50*#

Примітка. \* – істотність різниці порівняно з донорами ( $p<0,05$ ); # – істотність різниці порівняно з початком лікування ( $p<0,05$ ); ♦ – істотність різниці порівняно з контрольною групою ( $p<0,001$ ).

марну потужність антиоксидативних систем і активність глутатіонпероксидази, а посилення процесів окиснення призводило до прогресуючого виснаження запасів аскорбінової кислоти.

Застосування антиоксидативної терапії привело також до значного зменшення запального процесу. Так, С-реактивний білок зменшився від  $(291,24 \pm 128,83)$  мг/л до  $(61,59 \pm 52,92)$  мг/л ( $Z=3,574027$ ,  $p=0,000352$ ).

Результати лікування оцінювали, як правило, за декількома основними показниками, а саме: інфікування панкреонекрозу, необхідність у хірургічному лікуванні і летальність.

При антиоксидативній терапії хворі вимагали проведення різноманітних малоінвазивних і стандартних операційних втручань у 13 випадках, тоді як в контрольній групі цей вид лікування виконаний у 62 пацієнтів, що істотно перевищує показники основної групи ( $\chi^2=4,97$ ,  $p=0,0259$ ). Причому відкриті (лапаротомні) операції в основній групі виконані у чотирьох хворих, тоді як в контрольній – у 45 пацієнтів ( $\chi^2=11,08$ ,  $p=0,0009$ ), зокрема при інфікованих процесах у 43 випадках ( $\chi^2=10,06$ ,  $p=0,0015$ ). Це зумовлено частішим виникненням інфікування у хворих, яким не проводилася антиоксидативна терапія (44 пацієнти проти 4,  $\chi^2=10,57$ ,  $p=0,0012$ ).

Малоінвазивними втручаннями обмежилися у восьми хворих основної групи (з 13) і сімнадцяти – контрольної (з 62) ( $\chi^2=5,63$ ,  $p=0,0177$ ; з поправкою Yates  $\chi^2=4,20$ ,  $p=0,0405$ ).

Померли 5 (10,64 %) хворих із 47 в основній групі і 25 (18,66 %) зі 134 – в контрольній ( $\chi^2=1,21$ ,  $p=0,2714$ ), що вказує на зниження летальності у 1,75 раза.

Більшість дослідників рекомендує використовувати у тяжких хворих аскорбінову кислоту у дозі 1–3 г протягом 2–7 діб; при тяжких опіках – мегадози перші 24 год, а потім 1000–3000 мг; при тяжких травмах – 1–3 г протягом 5–28 днів [7].

Дослідження з фармакокінетики аскорбінової кислоти були проведені Padayatty зі співавт. (2004) [33]. Після приймання перорально максимально переносимої дози аскорбінової кислоти у 3 г пікова концентрація у плазмі крові склала 206 мкмоль/л і повернулася до початкових значень у 70–85 мкмоль/л через 24 год. З іншого боку, після внутрішньовенного введення пікові концентрації були такими: 1760 мкмоль/л після 3 г, 2780 мкмоль/л – після 5 г, 5580 мкмоль/л – після 10 г, 13 350 мкмоль/л – після 50 г, 15 380 мкмоль/л після 100 г. Пікові концентрації аскорбінової кислоти в сечі були у 140 разів вищими після внутрішньовенного введення, ніж після перорального приймання. На підставі спостережень, що вільний радикал вітаміну С, аскорбіл-радикал, виявлений у тварин тільки тоді, коли вони отримували внутрішньовенно дозу еквіва-

лентну 10 г у людини, дослідники підтвердили, що аскорбіл-радикал у людей формується тільки при концентрації аскорбінової кислоти у плазмі крові  $>1000$  мкмоль/л. Потенційну перевагу високих доз аскорбінової кислоти доведено при запобіганні токсичній дії хіміотерапії при раку [23].

При недостатності глутатіону може превалювати прооксидативний ефект аскорбату і його метаболітів. Як показали Kubin A. зі співавт. (2003) [12], операція з ендопротезування кульшового суглоба супроводжується підвищенням окиснення аскорбінової кислоти і екскреції дегідроаскорбінової кислоти з сечею, що є індикатором хірургічного стресу. Тому прооксидативний ефект вітаміну С може спостерігатися не тільки при недостатності глутатіону, а й при застосуванні високих доз аскорбінової кислоти. Проте останні дослідження на добровольцях [15] довели, що аскорбінова кислота, яка введена внутрішньовенно в дозі  $\leq 7,5$  г, не має прооксидативних властивостей.

Застосування аскорбінової кислоти у великих дозах (10–30 г на добу) значно подовжувало життя хворим на термінальні форми раку [19].

Внутрішньовенне введення 3 г аскорбінової кислоти покращувало кровотік у коронарних судинах під час проведення коронарографії [13], а у хворих на цироз печінки пригнічувало ендотеліальну внутрішньопечінкову дисфункцію [6], тим самим регулюючи портальний тиск. Водночас, при сепсисі аскорбінова кислота у великих дозах покращує мікроциркуляцію за рахунок зменшення ендотеліальної дисфункції [34].

Основні механізми дії N-ацетилцистеїну:

1. Пряма антиоксидативна дія. N-ацетилцистеїн нейтралізує активні форми кисню, причому найбільш ефективно – гідроксильний радикал і гіпохлорну кислоту [11]. N-ацетилцистеїн також є скавенджером активних форм азоту – оксиду азоту та пероксинітриту. Таким чином, в умовах застосування N-ацетилцистеїну зменшується вираження не тільки окиснювального, але й нітрозілюючого стресу.

2. Непряма антиоксидативна дія, зумовлена збільшенням внутрішньоклітинного вмісту відновленого глутатіону [11, 24].

3. Модуляція продукції оксиду азоту як у бік збільшення, так і зменшення, а також вплив на процеси внутрішньоклітинної сигналізації, опосередковані оксидом азоту. Така дія N-ацетилцистеїну зумовлена його здатністю впливати на характер утворення оксиду азоту NO-синтазами, витіснити оксид азоту з його депонованих форм, а також змінювати тип молекулярних мішеней для оксиду азоту [21].

4. Участь у реакціях обміну “тіол-дисульфід” зі здатністю відновлювати окиснені сульфгідрильні

групи органічних сполук. Це дозволяє використовувати N-ацетилцистеїн як антидот при інтоксикації речовинами-окиснювачами, наприклад, ацетамінофеном (парацетамолом) [11]. Реакції обміну “тіол-дисульфід” також сприяють регенерації нітрозотіолів з перетворенням їх у тіоли і вивільненням оксиду азоту. Таким чином, N-ацетилцистеїн може бути ефективний як при оборотній, так і необоротній зміні функцій протеїнів при окиснюванні і/або нітрозилуванні їх сульфгідрильних груп в умовах окиснювального і нітрозилуючого стресу.

5. Зв'язування металовмісних сполук завдяки наявності в структурі N-ацетилцистеїну вільної SH-групи. Тому він може використовуватися при отруєннях сполуками важких металів.

6. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації відновленого глутатіону зі зміною редокс-стану клітин і подальшою зміною їх фенотипічних властивостей. Така дія N-ацетилцистеїну зумовлена модифікацією активності внутрішньоклітинних факторів транскрипції і властивостей ряду протеїнів, що регулюють процеси внутрішньоклітинної сигналізації та експресію генів [5].

В експерименті було показано, що на ранніх стадіях лікування тварин з ГП N-АЦ запобігав збільшенню концентрації цитозольного Ca<sup>2+</sup>, зменшував накопичення ферментів в ацинарних клітинах, тим самим обмежуючи активацію травних зимогенів всередині [17]. Він також утримував ацинарні клітини в стані спокою, що зберігало їх здатність до проліферації при ГП [25]. N-АЦ також здатний зменшувати активацію транскрипційних факторів, особливо чутливих до клітинного окисно-відновного (редокс) стану, таких як ядерний фактор κВ, сигнальний трансдуксер і активатор транскрипції 3, мітогенактивуюча протеїнкіназа. Це приводить до зниження синтезу цитокінів, молекул адгезії і хемокінів при гострому панкреатиті [25].

**Висновок.** Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що у хворих на некротичний ГП у комплекс лікування необхідно додавати великі дози аскорбінової кислоти і прекурсори глутатіону, що підтверджується й іншими дослідниками [1, 29]. Все це дозволяє значно покращити результати лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние высоких доз аскорбиновой кислоты на течение острого панкреатита / Д. Б. Демин, В. С. Тарасенко, Н. А. Щетинин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 3. – С. 54–62.
2. Довідник : Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / [Андрєєва Л. В., Вербицький П. І., Вішур О. І. та ін.] ; за ред. В. В. Влізло. – 3-тє вид. – Львів : Інститут біології тварин УААН, 2004. – 399 с.
3. Коробейникова Е. Н. Модификация метода определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Е. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
4. Моин В. М. Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. – 1996. – № 12. – С. 724–727.
5. Allen R. G. Oxidative stress and gene regulation / R. G. Allen, M. Tresini // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 463–499.
6. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension / M. Hernández-Guerra, J. C. García-Pagán, J. Turnes [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 485–491.
7. Beger M. M. Vitamin C Requirements in Parenteral Nutrition / M. M. Beger // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137. – P. 70–78.
8. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats / G. Yagci, H. Gul, A. Simsek [et al.] // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 268–276.
9. Beutler E. Improved method for the determination of blood glutathione / E. Beutler, O. Duron, B. M. Kelly // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61. – P. 882–888.
10. Bradley E. L. 3rd. A Clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley 3rd // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
11. Cotgreave I. A. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications / I. A. Cotgreave // Adv. Pharmacol. – 1997. – Vol. 38. – P. 205–227.
12. Dehydroascorbic acid in urine as a possible indicator of surgical stress / A. Kubin, K. Kaudela, R. Jindra [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2003. – Vol. 47. – P. 1–5.
13. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease / P. H. McNulty, B. J. Robertson, M. A. Tulli [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 102. – P. 2040–2045.
14. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.
15. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers / A. Mühlhölfer, S. Mrosek, B. Schlegel [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58. – P. 1151–1158.
16. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: A systematic review / B. P. Loveday, S. Srinivasa, R. Vather [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1466–1476.
17. Impairment of intracellular calcium homeostasis in the exocrine pancreas after caerulein-induced acute pancreatitis in the rat / M. J. Bragado, J. I. San Román, A. González [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 1996. – Vol. 91. – P. 365–369.
18. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis / J. Pereda, L. Sabater, L. Aparisi [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2006. – Vol. 13. – P. 2775–2787.
19. Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? / T. E. Ichim, B. Mineev, T. Braciak [et al.] // J. Translational Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 1–13.
20. Leung P. S. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation / P. S. Leung, Y. C. Chan // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – Vol. 11. – P. 135–165.

21. N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase / S. Bergamini, C. Rota, R. Canali [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2001. – Vol. 5. – P. 349–360.
22. Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: role of glutathione and nitric oxide / L. Gómez-Cambronero, B. Camps, J.G. De La Asunción // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 2000. – Vol. 293. – P. 670–676.
23. Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate / J. Duconge, J. R. Miranda-Massari, M. J. Gonzalez [et al.] // *P. R. Health Sci. J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 7–19.
24. Protective effect of N-acetylcysteine on multiple organ failure induced by zymosan in the rat / S. Cuzzocrea, G. Costantino, E. Mazzone, A. P. Caputi // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1524–1532.
25. Ramudo L. N-acetylcysteine in acute pancreatitis / L. Ramudo, M. A. Manso // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 1. – P. 21–26.
26. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (N-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, S. Balachandra [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1439–1444.
27. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group [Електронний ресурс]. ? Режим доступу: <http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>.
28. Sah R. P. Molecular mechanisms of pancreatic injury / R. P. Sah, A. Saluja // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 444–451.
29. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms / W. D. Du, Z. R. Yuan, J. Sun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2565–2569.
30. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
31. Thrower E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelick, S. Z. Husain // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 484–489.
32. Variations in the levels of oxidative stress and antioxidants during early acute pancreatitis / S. Thareja, P. Bhardwaj, J. Sateesh, A. Saraya // *Trop. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 26–31.
33. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use / S. J. Padayatty, H. Sun, Y. Wang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 533–537.
34. Wilson J. X. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium / J. X. Wilson // *Biofactors*. – 2009. – Vol. 35. – P. 5–13.

Отримано 24.10.11